

KARAKTERISTIK FISIKO-KIMIA SEDIAAN RADIOISOTOP $^{175}\text{YbCl}_3$ HASIL IRADIASI BAHAN SASARAN ^{174}Yb DIPERKAYA 98,4%**Azmairit Aziz, Nana Suherman**

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri – BATAN
Jl. Tamansari 71 Bandung, 40132, e-mail : aaziz@batan.go.id

Diterima 20 Nopember 2012, diterima dalam bentuk perbaikan 21 Januari 2013, disetujui 22 Januari 2013

ABSTRAK

KARAKTERISTIK FISIKO-KIMIA SEDIAAN RADIOISOTOP $^{175}\text{YbCl}_3$ HASIL IRADIASI BAHAN SASARAN ^{174}Yb DIPERKAYA 98,4%. Radioisotop pemancar- β terus dikembangkan di berbagai negara baik untuk paliatif, radiosinovetomi maupun terapi kanker. Itrbium-175 (^{175}Yb) merupakan salah satu radiolantanida yang dapat digunakan untuk tujuan tersebut. Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan pembuatan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran itrbiium oksida alam di reaktor TRIGA 2000 Bandung. Akan tetapi, radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan belum dapat diaplikasikan secara luas, khususnya dalam penandaan peptida dan antibodi sebagai radiofarmaka untuk terapi kanker. Radiosotop yang digunakan harus memiliki kemurnian radionuklida dan aktivitas jenis tinggi. Untuk itu, maka pada penelitian ini dilakukan pengembangan pembuatan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran itrbiium oksida di RSG-G.A Siwabessy Serpong (fluks neutron = $1,8 \times 10^{14}$ n.cm⁻².det⁻¹) dengan pengayaan isotop ^{174}Yb sebesar 98,4%. Sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang diperoleh ditentukan karakteristik fisiko-kimianya meliputi penentuan tingkat keasaman (pH), kejernihan, kemurnian radionuklida, aktivitas jenis, muatan listrik, kestabilan dan kemurnian radiokimia. Kemurnian radiokimia ditentukan dengan menggunakan metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas. Hasil menunjukkan bahwa sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ tidak bermuatan, memiliki kemurnian radionuklida sebesar 100% dan aktivitas jenis pada saat end of irradiation (EOI) sebesar 173,12 – 480,21 mCi/mg Yb. Sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ berupa larutan jernih, memiliki pH 2 dan kemurnian radiokimia sebesar $99,66 \pm 0,22\%$ serta masih stabil sampai satu bulan dengan kemurnian radiokimia sebesar $99,24 \pm 0,48\%$. Sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi syarat untuk terapi kanker, radiosinovetomi dan paliatif.

Kata kunci: Itrbium-175 (^{175}Yb), diperkaya, radiosinovetomi, paliatif, kanker.

ABSTRACT

PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF $^{175}\text{YbCl}_3$ RADIOISOTOPE FROM IRRADIATED 98,4% ENRICHED ^{174}Yb TARGET. Beta emitting radioisotopes are being developed in many countries for palliative, radiosynovectomy and cancer therapy. Ytterbium-175 is one of radiolanthanides that can be used for those applications. Preparation of $^{175}\text{YbCl}_3$ radioisotope from irradiated natural ytterbium oxide target in TRIGA 2000 Bandung reactor has been reported in the previous studies. However, the radioisotope produced $^{175}\text{YbCl}_3$ not be widely applicable, especially in the labelling of peptides and antibodies as a radiopharmaceutical for cancer therapy. Radioisotope used should has high radionuclide purity and high specific activity. Therefore, preparation of $^{175}\text{YbCl}_3$ radioisotope has been developed in the present study by irradiation of 98.4% enriched ytterbium oxide target at RSG – G.A. Siwabessy Serpong (neutron flux of 1.8×10^{14} n.cm⁻².det⁻¹). The physico-chemical characteristics of $^{175}\text{YbCl}_3$ have been studied involves determining its acidity (pH), solution clarity, radionuclide purity, specific activity, electricity charge, stability and radiochemical purity. Radiochemical purity was determined by paper chromatography and paper electrophoresis techniques. The results showed that $^{175}\text{YbCl}_3$ radioisotope was neutral, radionuclide purity of 100% and specific activity of 173.12 – 480 mCi/mg Yb at the end of irradiation (EOI). $^{175}\text{YbCl}_3$ was a clear solution with the pH of 2, radiochemical purity of $99.66 \pm 0.22\%$ and it was still stable for one month with radiochemical purity of $99.24 \pm 0.48\%$. Based on the results, $^{175}\text{YbCl}_3$ solution from irradiated 98.4% enriched ^{174}Yb target has suitable physico-chemical characteristics for cancer therapy, radiosynovectomy and palliative.

Keywords: Itrbium-175 (^{175}Yb), enriched, radiosynovectomy, palliative, cancer.

PENDAHULUAN

Radioisotop merupakan bagian yang penting dalam pembuatan suatu radiofarmaka, baik untuk diagnosis maupun terapi. Selama ini, sekitar 95% penggunaan radioisotop di bidang kedokteran nuklir adalah untuk tujuan diagnosis. Akan tetapi, akhir-akhir ini penggunaan radioisotop untuk keperluan terapi mulai mengalami peningkatan. Kebanyakan radioisotop yang digunakan secara *in-vivo* untuk terapi merupakan pemancar- β yang dihasilkan dari reaktor riset⁽¹⁾.

Pemilihan radioisotop sebagai prekursor dalam pembuatan radiofarmaka untuk terapi sangat tergantung pada aplikasinya, seperti untuk terapi kanker, paliatif (menghilangkan rasa nyeri akibat metastase kanker ke tulang) dan radiosinovektomi. Kriteria dalam pemilihan radioisotop yang cocok untuk keperluan terapi tidak hanya berdasarkan pada sifat-sifat fisiknya seperti waktu paro ($T_{1/2}$), karakteristik peluruhan, jarak tembus dan energi dari partikel yang dipancarkan, tetapi juga berdasarkan pada lokalisasinya yang spesifik, farmakokinetik dan aktivitas jenis yang memadai. Selain itu, radioisotop tersebut mudah untuk diproduksi⁽²⁾.

Fluks neutron sangat memegang peranan penting dalam menentukan kemungkinan dapat diproduksinya suatu radioisotop. Dari sejumlah reaktor riset di dunia yang digunakan untuk memproduksi radioisotop, hanya 7 dari sekitar 54 reaktor riset yang memiliki fluks neutron tinggi ($> 5 \times 10^{14}$ n.cm⁻².det⁻¹). Sedang kebanyakan reaktor riset tersebut, sekitar 26 reaktor riset memiliki fluks neutron menengah ($1-5 \times 10^{14}$ n.cm⁻².det⁻¹). Selain fluks neutron, parameter lain yang juga memegang peranan penting dalam memproduksi suatu radioisotop adalah jenis reaksi nuklir yang terjadi, tampang lintang serapan neutron dan kelimpahan isotop bahan sasaran di alam. Parameter-parameter tersebut sangat menentukan aktivitas spesifik radioisotop yang dihasilkan yang kebutuhannya tergantung pada aplikasinya. Penggunaan isotop bahan sasaran yang diperkaya dapat membantu dalam memproduksi suatu radioisotop untuk mendapatkan aktivitas spesifik yang tinggi⁽¹⁾. Di samping itu, sediaan radioisotop yang dihasilkan juga akan memiliki kemurnian radionuklida yang tinggi.

Radioisotop yang digunakan secara *in-vivo* untuk terapi di bidang kedokteran nuklir harus memperhatikan tiga syarat utama, yaitu memiliki kemurnian radionuklida dan kemurnian radiokimia yang tinggi serta aktivitas jenis yang memadai sesuai aplikasinya.

Radioisotop dengan aktivitas jenis relatif rendah dapat digunakan dalam pembuatan radiofarmaka partikulat, seperti untuk terapi kanker hati dan radiosinovektomi⁽³⁾. Radiosinovektomi adalah teknik untuk pemulihan membran sinovial dengan menggunakan radionuklida pemancar- β dari suatu radiofarmaka berbentuk koloid atau partikel yang diinjeksikan secara intra-artikular sehingga dapat masuk dan kontak dengan jaringan sinovial⁽⁴⁻⁸⁾. Radiosinovektomi paling efektif untuk menghilangkan rasa nyeri, bengkak dan radang pada sendi yang merupakan karakteristik dari *rheumatoid arthritis* dan penyakit radang sendi lainnya^(7,9,10). Radioisotop yang ideal digunakan untuk radiosinovektomi adalah pemancar- β yang memiliki energi dengan daya tembus maksimum pada jaringan lunak sejauh 5-10 cm, waktu paro ($T_{1/2}$) yang pendek (hanya dalam orde hari), tanpa memancarkan sinar- γ atau yang memiliki emisi sinar- γ rendah. Jenis radioisotop yang digunakan untuk radiosinovektomi tergantung pada ukuran sendi^(4,5,11). Radioisotop dengan aktivitas jenis sedang dan tinggi diperlukan jika radioisotop tersebut digunakan sebagai ion anorganik atau dalam bentuk kompleks dengan molekul khelat sebagai radiofarmaka untuk tujuan paliatif. Sedangkan radioisotop dengan aktivitas jenis sangat tinggi diperlukan dalam penandaan peptida dan antibodi sebagai radiofarmaka untuk terapi kanker. Disamping itu, radioisotop untuk penandaan peptida dan antibodi juga harus memiliki kemurnian radiokimia dan kemurnian radionuklida yang sangat tinggi⁽³⁾.

Itberbium-175 (^{175}Yb) merupakan salah satu radiolantanida yang sangat potensial untuk terapi⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Radioisotop ^{175}Yb dapat digunakan dalam pembuatan radiofarmaka untuk radiosinovektomi karena merupakan pemancar- β yang memiliki waktu paro ($T_{1/2}$) selama 4,2 hari dan E_{β} maksimum sebesar 480 keV (80%). Energi beta sebesar 480 keV tersebut memiliki jarak tembus maksimum pada jaringan lunak sejauh 1,7 mm, sehingga cocok digunakan sebagai radioisotop alternatif untuk radiosinovektomi pada sendi ukuran kecil, yaitu sendi jari tangan dan jari kaki⁽¹¹⁾. Di samping itu, radioisotop ^{175}Yb juga memancarkan sinar gamma dengan E_{γ} sebesar 396 keV (6,5%), 282 keV (3,1%) dan 113 keV (1,9%) yang dapat digunakan untuk penyidikan selama terapi

berlangsung. Berdasarkan sifat nuklirnya tersebut, radioisotop ^{175}Yb juga dapat digunakan dalam pembuatan radiofarmaka untuk paliatif dan terapi kanker^(3,13,14).

Pada penelitian terdahulu telah diperoleh kondisi optimum pembuatan dan karakterisasi radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran iterbium oksida alam di reaktor TRIGA 2000 Bandung (fluks neutron sekitar $4,72 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$)⁽¹⁶⁾. Bahan sasaran ^{174}Yb memiliki tampang lintang (σ) = 69 barn dan kelimpahan di alam sebesar 31,59%. Larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang diperoleh juga mengandung radionuklida ^{169}Yb ($T_{1/2}$ = 32 hari) dan ^{177}Lu ($T_{1/2}$ = 6,7 hari) masing-masing sebesar 2,57% dan 0,74% sebagai pengotor radionuklida, sehingga sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang diperoleh memiliki kemurnian radionuklida < 99%, yaitu sekitar 97%. Kedua radionuklida tersebut terbentuk melalui reaksi inti (n,γ) isotop ^{168}Yb (σ = 2300 barn, kelimpahan di alam sebesar 0,14%) dan ^{176}Yb (σ = 2,4 barn, kelimpahan di alam sebesar 12,62%) yang terdapat di dalam bahan sasaran iterbium oksida alam⁽¹²⁾. Larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan memiliki aktivitas jenis sebesar 15 – 18 mCi/mg Yb. Dalam upaya memperoleh sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan kemurnian radionuklida yang tinggi ($\geq 99\%$), maka perlu dilakukan pengembangan pembuatan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ menggunakan bahan sasaran iterbium oksida dengan pengayaan isotop ^{174}Yb sebesar 98,4%. Bahan sasaran tersebut diiradiasi di reaktor nuklir dengan fluks neutron yang lebih tinggi, yaitu di RSG - G.A Siwabessy Serpong (fluks neutron $1,8 \times 10^{14} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$), sehingga sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan selain memiliki kemurnian radionuklida yang tinggi juga memiliki aktivitas jenis yang tinggi dan akan memenuhi syarat jika digunakan untuk penandaan peptida dan antibodi sebagai radiofarmaka untuk terapi kanker.

Tujuan dari penelitian ini adalah memperoleh sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi syarat aplikasi terapi yang lebih luas. Sediaan radioisotop tersebut memiliki kemurnian radionuklida dan aktivitas jenis yang tinggi, sehingga sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ selain dapat digunakan dalam penandaan peptida dan antibodi sebagai radiofarmaka untuk terapi kanker, juga dapat digunakan dalam pembuatan radiofarmaka untuk paliatif dan radiosinovektomi. Dalam makalah ini dikemukakan pengembangan pembuatan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ menggunakan bahan sasaran iterbium oksida dengan pengayaan isotop ^{174}Yb sebesar 98,4% dan diiradiasi di RSG-G.A Siwabessy dengan fluks neutron sekitar $1,8 \times 10^{14} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$. Sebelum sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% digunakan di dalam pembuatan radiofarmaka dan memenuhi standar sesuai aplikasinya di bidang kedokteran nuklir, maka perlu dilakukan karakterisasi fisiko-kimianya. Karakterisasi fisiko-kimia dilakukan meliputi pemeriksaan kejernihan, penentuan tingkat keasaman (pH), kemurnian radionuklida, radioaktivitas, muatan listrik, kemurnian radiokimia dan penentuan kestabilan selama penyimpanan.

Dari penelitian ini diharapkan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi standar, yaitu memiliki kemurnian radiokimia > 95%, kemurnian radionuklida $\geq 99\%$, larutan jernih, stabil selama penyimpanan dan memiliki aktivitas jenis yang memadai sesuai aplikasinya, sehingga dapat digunakan dalam pembuatan radiofarmaka untuk berbagai aplikasi di bidang kedokteran nuklir seperti paliatif, radiosinovektomi dan terapi kanker.

METODOLOGI

Bahan dan peralatan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah serbuk iterbium oksida (Yb_2O_3) dengan pengayaan isotop ^{174}Yb sebesar 98,4% buatan Oak Ridge National Laboratory (ORNL), asam klorida, dinatrium hidrogen fosfat, natrium dihidrogen fosfat dan asam asetat buatan E.Merck, serta akuabides steril buatan IPHA. Bahan penunjang yang digunakan adalah kertas kromatografi Whatman 3 MM dan kertas indikator pH.

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari alat dose calibrator (Capintec), alat pencacah spektrometer- γ saluran ganda (MCA) dengan detektor HP-Ge (Canberra), alat pencacah- γ saluran tunggal (SCA) dengan detektor NaI-Tl (Ortec), alat pemanas dan pengaduk magnetik (Thermolyne), pipet mikro (Thermo Scientific), seperangkat alat kromatografi kertas dan elektroforesis kertas serta peralatan gelas.

Tata kerja

Preparasi sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4%

Radioisotop ^{175}Yb diperoleh dari hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb melalui reaksi inti (n, γ) di reaktor nuklir. Sebanyak 5 mg ($n = 8$) dan 10 mg ($n = 2$) bahan sasaran serbuk iterbium oksida (Yb_2O_3) dengan pengayaan isotop ^{174}Yb sebesar 98,4% diiradiasi selama 3 - 5 hari di RSG-G.A. Siwabessy, Serpong. Bahan sasaran hasil iradiasi ($^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$) dimasukkan ke dalam gelas kimia berukuran 50 mL dan dilarutkan dengan 10 mL larutan HCl 0,1 N. Proses pelarutan dilakukan di atas alat pemanas dan pengaduk magnetik sampai larut sempurna. Kemudian larutan dikisatkan perlahan-lahan sampai hampir kering. Residu dilarutkan kembali dengan 5 mL akuabides steril. Setelah itu, larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan dipindahkan ke dalam vial gelas berukuran 10 mL dan ditutup dengan menggunakan penutup vial gelas (tutup karet dan tutup aluminium).

Penentuan tingkat keasaman (pH)

Penentuan tingkat keasaman (pH) sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dilakukan menggunakan kertas indikator pH. Sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ diteteskan pada kertas indikator pH, kemudian tingkat keasaman ditentukan dengan membandingkan perubahan warna yang terjadi pada kertas pH dengan warna yang tertera pada kertas indikator pH.

Penentuan kejernihan

Penentuan kejernihan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dilakukan secara visual untuk melihat keberadaan partikel di dalam sediaan radioisotop tersebut. Sebanyak 1 mL sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dipipet dan dimasukkan ke dalam vial gelas berukuran 10 mL. Larutan diamati di depan lampu yang terang dengan latar belakang putih dan hitam untuk melihat keberadaan partikel.

Penentuan kemurnian radionuklida

Kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ ditentukan dengan menggunakan alat spektrometer- γ saluran ganda (MCA) dengan detektor HP-Ge. Sebanyak 2 μL sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ diteteskan pada kertas saring, lalu dikeringkan dan dimasukkan ke dalam pembungkus plastik, kemudian dicacah dengan alat MCA dengan detektor HP-Ge selama 10 menit.

Penentuan aktivitas

Konsentrasi radioaktif dan aktivitas jenis sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ ditentukan dengan menggunakan alat *dose calibrator*. Sebanyak 1 mL sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dimasukkan ke dalam vial gelas berukuran 10 mL, kemudian vial ditutup dengan tutup karet dan tutup aluminium. Selanjutnya aktivitas sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ diukur dengan menggunakan alat *dose calibrator*. Konsentrasi radioaktif (mCi/mL) merupakan aktivitas radioisotop ^{175}Yb per volume larutan $^{175}\text{YbCl}_3$, sedangkan aktivitas jenis (mCi/mg) merupakan aktivitas radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ per berat isotop ^{174}Yb dalam bahan sasaran Yb_2O_3 diperkaya.

Penentuan kemurnian radiokimia dan muatan listrik

Kemurnian radiokimia sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ ditentukan dengan menggunakan dua metode, yaitu metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas. Penentuan kemurnian radiokimia sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan metode kromatografi kertas dilakukan menggunakan sistem kromatografi yang sesuai berdasarkan hasil yang telah diperoleh pada penelitian sebelumnya dalam karakterisasi larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran Yb_2O_3 alam⁽¹⁶⁾. Sistem kromatografi yang digunakan adalah kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 10 cm) sebagai fase diam dan larutan asam asetat 50% sebagai fase gerak. Penentuan kemurnian radiokimia dan muatan listrik sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan metode elektroforesis kertas dilakukan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 38 cm) dan sebagai larutan elektrolit digunakan larutan dapar fosfat 0,02 M pH 7,5. Proses pemisahan pada metode elektroforesis kertas ini dilakukan selama 1 jam pada tegangan 350 V. Kemudian kertas hasil kromatografi (kromatogram) dan kertas hasil elektroforesis (elektroforetogram) dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm dan dicacah dengan alat pencacah- γ saluran tunggal dengan detektor NaI-Tl.

Kemurnian radiokimia sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ merupakan persentase distribusi radioaktivitas senyawa dalam bentuk $^{175}\text{YbCl}_3$ terhadap radioaktivitas total (radioaktivitas senyawa dalam bentuk $^{175}\text{YbCl}_3$ dan dalam bentuk senyawa kimia lain dari radioisotop ^{175}Yb , yaitu $^{175}\text{Yb}(\text{OH})_3$) yang ada di dalam sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$.

Muatan listrik senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ dan senyawa kimia lain dari radioisotop ^{175}Yb sebagai pengotor radiokimia yang mungkin ada di dalam sediaan radioisotop yang diperoleh diketahui berdasarkan pergerakan senyawa tersebut ke arah anoda jika senyawa bermuatan negatif. Sebaliknya jika senyawa bermuatan positif maka akan bergerak ke arah katoda. Sedangkan jika senyawa tidak bermuatan, maka akan tetap berada pada titik nol.

Penentuan kestabilan

Kestabilan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ diamati baik secara fisika maupun kimia melalui penentuan kemurnian radiokimia, muatan listrik, pH dan kejernihan sediaan radioisotop tersebut setiap hari selama satu bulan penyimpanan pada temperatur kamar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Radioisotop ^{175}Yb telah diperoleh dari hasil iradiasi bahan sasaran iterbium oksida (Yb_2O_3) dengan pengayaan isotop ^{174}Yb sebesar 98,4% ($n = 10$ yang diperoleh dari 5 kali iradiasi). Senyawa hasil iradiasi ($^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$) dilarutkan dalam larutan HCl 0,1 N, sehingga diperoleh sediaan radioisotop dalam bentuk senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$.

Sediaan radioisotop yang akan digunakan dalam pembuatan suatu radiofarmaka harus memenuhi karakteristik standar sesuai aplikasinya. Sebelum sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) digunakan untuk aplikasi yang lebih luas seperti untuk paliatif, radiosinovektomi dan terapi kanker, maka terlebih dahulu harus dilakukan karakterisasi fisiko-kimianya. Persyaratan utama yang harus dipenuhi suatu sediaan radioisotop yaitu memiliki kemurnian radionuklida $\geq 99\%$, kemurnian radiokimia $> 95\%$, konsentrasi radioaktif dan aktivitas jenis yang memadai sesuai aplikasinya dan berupa larutan jernih^(3,17).

Pemeriksaan tingkat keasaman (pH) sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang ditentukan menggunakan kertas indikator pH diperoleh sediaan memiliki pH = 2. Tingkat keasaman sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ mirip dengan tingkat keasaman sediaan radiolantanida $^{166}\text{HoCl}_3$ dan $^{177}\text{LuCl}_3$ yang telah digunakan di bidang kedokteran nuklir^(18,19).

Hasil pemeriksaan kejernihan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ melalui pengamatan secara visual diperoleh sediaan berupa larutan yang jernih (tidak mengandung partikel).

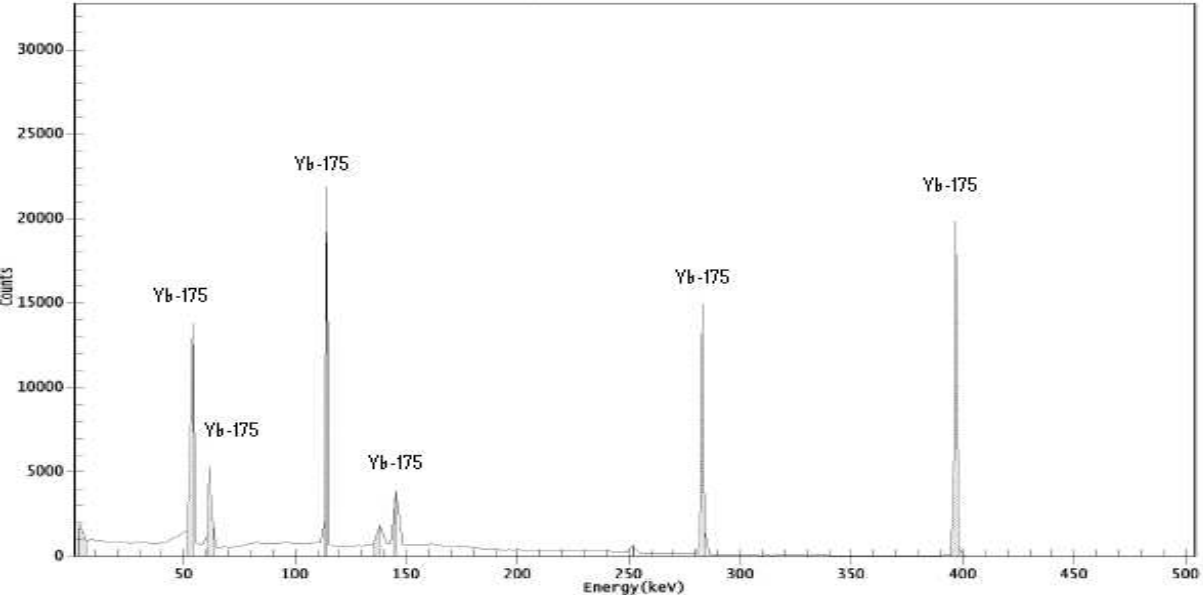
Untuk mengetahui pengotor radionuklida yang terdapat di dalam sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya), maka dilakukan pencacahan larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan menggunakan alat spektrometer- γ saluran ganda dengan detektor HP-Ge. Spektrum sinar- γ sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dapat dilihat pada Gambar 1. Pada Gambar 1 terlihat puncak-puncak energi radionuklida ^{175}Yb . Pada spektrum sinar- γ tidak terlihat keberadaan puncak energi radionuklida lain sebagai pengotor radionuklida. Hasil ini menunjukkan bahwa sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) memiliki kemurnian radionuklida yang sangat tinggi, yaitu mencapai 100%. Penggunaan bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% dapat meningkatkan kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan. Kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) memenuhi syarat digunakan dalam pembuatan radiofarmaka, khususnya untuk penandaan peptida dan antibodi sebagai radiofarmaka untuk terapi kanker. Suatu sediaan radioisotop yang digunakan dalam pembuatan radiofarmaka untuk diaplikasikan di bidang kedokteran nuklir harus memiliki kemurnian radionuklida $\geq 99\%$ ⁽²⁰⁾. Kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% diperoleh lebih tinggi dan memenuhi syarat, apabila dibandingkan dengan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb alam, seperti terlihat pada Tabel 1.

Karakteristik Fisiko-Kimia Sediaan Radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ Hasil Iradiasi Bahan Sasaran ^{174}Yb Diperkaya 98,4% (Azmairit Aziz, dkk.)

Tabel 1. Perbedaan karakteristik fisiko-kimia sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran dari kelimpahan isotop ^{174}Yb alam dan diperkaya 98,4%.

Karakteristik	$^{175}\text{YbCl}_3$ alam ⁽¹⁶⁾	$^{175}\text{YbCl}_3$ diperkaya
Kemurnian radionuklida (%)	97,02 ± 0,26	100
Kemurnian radiokimia (%)	99,5 ± 0,3	99,66 ± 0,22
Aktivitas jenis (mCi/mg)	15 - 18	173,12 – 480,21
Konsentrasi radioaktif (mCi/mL)	17 – 21	152,2 – 843,25
Kestabilan selama penyimpanan :		
a. kemurnian radiokimia (%)	97,35 ± 0,61 (hari ke-10)	99,24 ± 0,48 (hari ke-30)
b. kejernihan (visual)	Jernih, tidak berwarna selama 10 hari	Jernih, tidak berwarna selama 30 hari

Sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran iterbium oksida alam mengandung radionuklida ^{169}Yb ($T_{1/2}$ = 32 hari) dan ^{177}Lu ($T_{1/2}$ = 6,7 hari) masing-masing sebesar 2,57% dan 0,74% sebagai pengotor radionuklida⁽¹⁶⁾. Kedua radionuklida tersebut terbentuk melalui reaksi inti (n, γ) isotop ^{168}Yb (σ =2300 barn, kelimpahan di alam sebesar 0,14%) dan ^{176}Yb (σ = 2,4 barn, kelimpahan di alam sebesar 12,62%) yang terdapat di dalam bahan sasaran⁽¹²⁾.

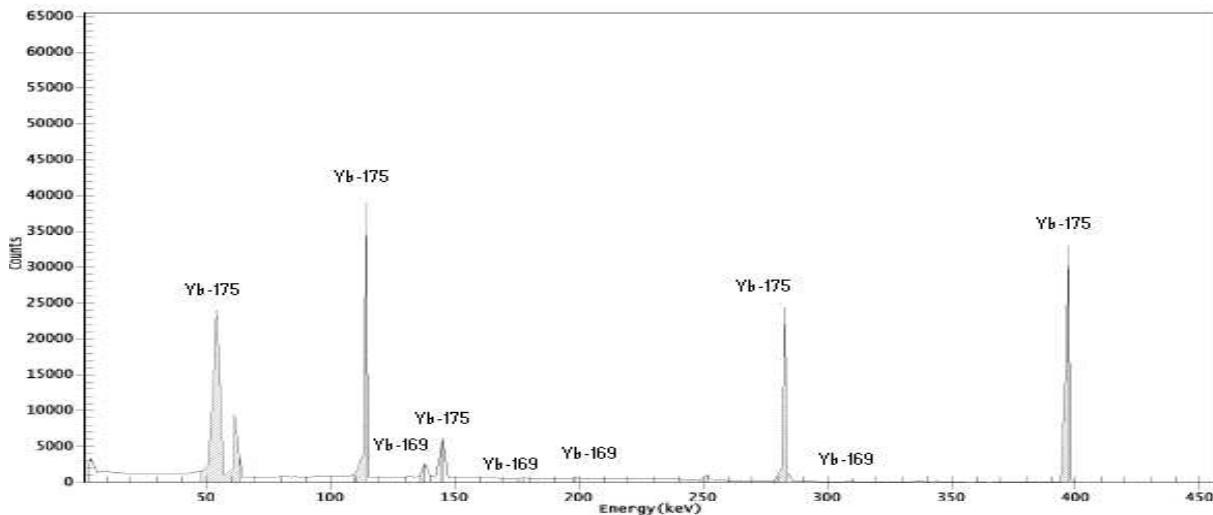


Gambar 1. Spektrum sinar- γ sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% pada pendinginan (cooling) selama 4 hari setelah iradiasi.

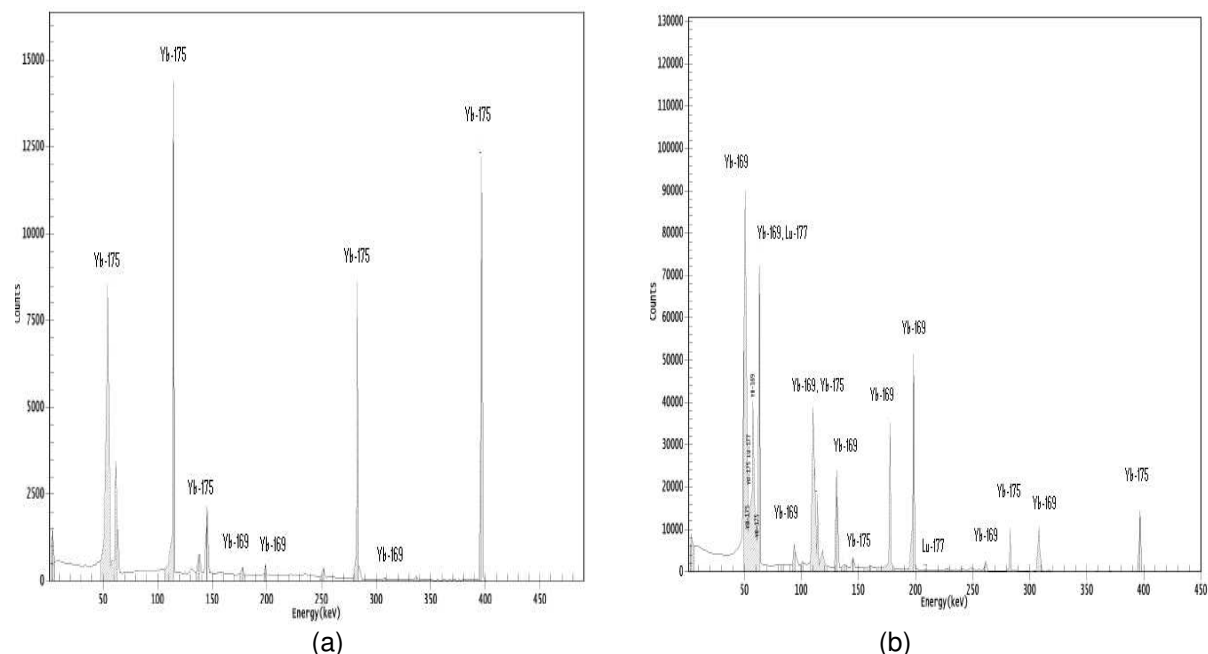
Untuk mengetahui kemungkinan terkandung kedua radionuklida tersebut di dalam sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya), maka dilakukan pencacahan larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan menggunakan alat spektrometer- γ saluran ganda pada pendinginan (*cooling*) selama 4 minggu setelah iradiasi. Radionuklida ^{175}Yb memiliki waktu paro yang lebih singkat ($T_{1/2}$ =4,2 hari), sehingga pada masa pendinginan tersebut aktivitas radionuklida ^{175}Yb sudah menurun karena telah meluruh sebanyak 7 kali waktu paronya. Sedangkan radionuklida ^{169}Yb dan ^{177}Lu memiliki waktu paro yang lebih panjang, sehingga kedua radionuklida tersebut tidak mengalami penurunan aktivitas secepat radionuklida ^{175}Yb . Spektrum sinar- γ sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada pendinginan selama 4 minggu setelah iradiasi ditunjukkan pada Gambar 2.

Pada Gambar 2 terlihat bahwa selain terdapat puncak energi radionuklida ^{175}Yb , pada spektrum juga terlihat puncak energi radionuklida ^{169}Yb sebagai pengotor radionuklida. Berdasarkan hasil analisis sesuai spektrum pada Gambar 2, kemurnian radionuklida sediaan radioisotop ^{174}Yb (diperkaya) pada pendinginan selama 4 minggu setelah iradiasi masih memiliki kemurnian radionuklida yang tinggi, yaitu sebesar 99,77 ±

0,03%. Gambar 3 menunjukkan spektrum sinar- γ sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada pendinginan selama 6 dan 8 minggu. Spektrum sinar- γ sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada pendinginan selama 6 minggu (Gambar 3 a) menunjukkan bahwa pengotor radionuklida yang terkandung di dalam sediaan radioisotop hanya radionuklida ^{169}Yb , tetapi pada spektrum sinar- γ sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada pendinginan selama 8 minggu (Gambar 3 b) menunjukkan bahwa di dalam sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ selain mengandung radionuklida ^{169}Yb juga mengandung radionuklida ^{177}Lu sebagai pengotor radionuklida. Berdasarkan hasil analisis sesuai spektrum pada Gambar 3, kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) pada pendinginan selama 6 minggu setelah iradiasi diperoleh sebesar $98,97 \pm 0,35\%$.



Gambar 2. Spektrum sinar- γ sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% pada pendinginan (cooling) selama 4 minggu setelah iradiasi.



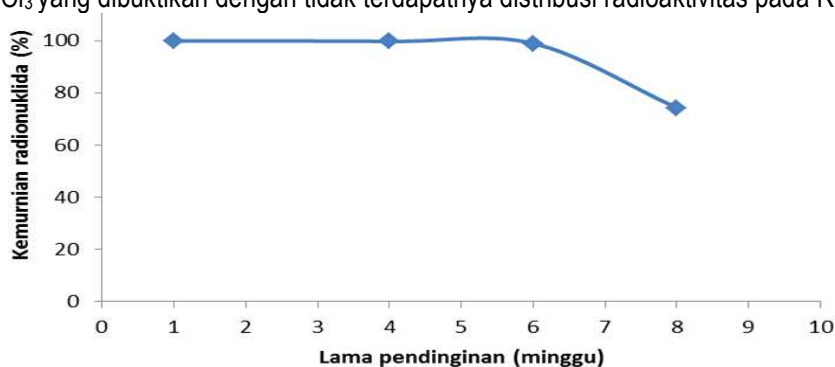
Gambar 3. Spektrum sinar- γ sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% pada pendinginan (cooling) selama (a). 6 minggu dan (b). 8 minggu setelah iradiasi.

Sedangkan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada pendinginan selama 8 minggu setelah iradiasi memiliki kemurnian radionuklida yang sangat rendah, yaitu sebesar $74,25 \pm 0,79\%$. Jumlah pengotor radionuklida di

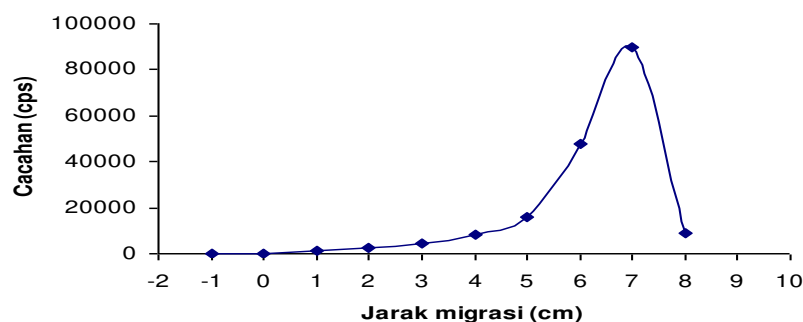
dalam sediaan radioisotop tersebut, yaitu ^{169}Yb dan ^{177}Lu masing-masing sebesar $25,56 \pm 0,82\%$ dan $0,19 \pm 0,06\%$, sehingga sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) pada pendinginan selama 8 minggu setelah iradiasi sudah tidak layak digunakan di bidang kedokteran nuklir. Pengaruh lama pendinginan terhadap kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) diperlihatkan pada Gambar 4. Pada Gambar 4 terlihat bahwa pada pendinginan setelah 6 minggu maka kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ mengalami penurunan secara signifikan.

Dalam pembuatan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya), radionuklida ^{175}Yb yang dihasilkan diharapkan hanya berada dalam bentuk senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$. Pengotor radiokimia yang mungkin ada di dalam larutan tersebut adalah senyawa $^{175}\text{Yb}(\text{OH})_3$ jika pada sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ terbentuk koloid.

Gambar 5 memperlihatkan hasil analisis kromatografi kertas sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2x10 cm) sebagai fase diam dan larutan asam asetat 50% sebagai fase gerak. Pada sistem kromatografi kertas terlihat senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ bergerak ke arah aliran fase gerak dengan $R_f = 0,9$, sedangkan pengotor radiokimia dalam bentuk senyawa $^{175}\text{Yb}(\text{OH})_3$ (jika ada) tetap berada pada titik nol ($R_f = 0$). Pada kromatogram tidak terlihat keberadaan pengotor $^{175}\text{Yb}(\text{OH})_3$ dalam sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dibuktikan dengan tidak terdapatnya distribusi radioaktivitas pada $R_f = 0$.

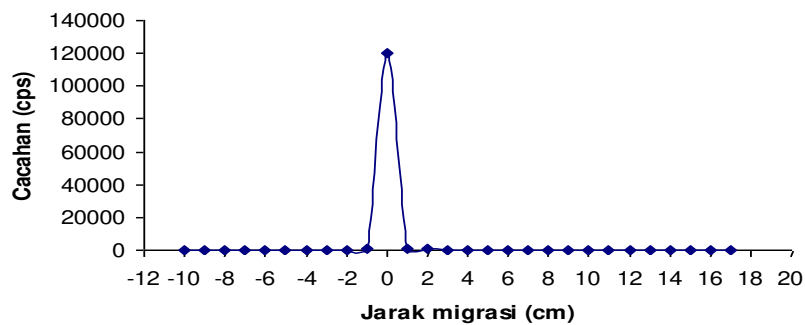


Gambar 4. Pengaruh lama pendinginan terhadap kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4%.



Gambar 5. Kromatogram sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4%.

Hasil analisis elektroforesis kertas sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2x38 cm) sebagai pelat pendukung dan larutan dapar fosfat 0,02 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolit diperlihatkan pada Gambar 6. Hasil elektroforesis memperlihatkan bahwa senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ tetap berada pada titik nol dengan $R_f = 0$. Di samping itu, hasil elektroforesis juga menunjukkan bahwa senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ tidak bermuatan. Pada elektroforetogram tidak terlihat keberadaan pengotor radiokimia berupa spesi lain (dalam bentuk kompleks klorida) dari iterbium yang dibuktikan dengan tidak terdapatnya distribusi radioaktivitas pada anoda.



Gambar 6. Elektroforetogram sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4%.

Penentuan kemurnian radiokimia sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) dengan menggunakan metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas, menghasilkan kemurnian radiokimia sebesar $99,66 \pm 0,22\%$. Kemurnian radiokimia sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ memenuhi syarat untuk digunakan di bidang kedokteran nuklir, yaitu $> 95\%$ ⁽²⁰⁾. Nilai kemurnian radiokimia yang diperoleh tidak berbeda secara signifikan terhadap nilai kemurnian radiokimia sediaan radioisotop hasil iradiasi bahan sasaran iterbium oksida alam, yaitu sebesar $99,50 \pm 0,30\%$ ⁽¹⁶⁾.

Penggunaan bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya yang diiradiasi di reaktor nuklir yang memiliki fluks neutron yang lebih tinggi sangat meningkatkan aktivitas jenis sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan. Aktivitas jenis sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% yang diiradiasi pada fluks neutron $1,8 \times 10^{14} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$ selama 3 - 5 hari di RSG - G.A. Siwabessy diperlihatkan pada Tabel 2.

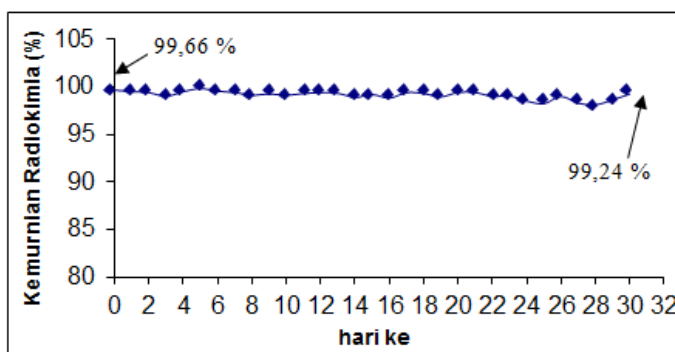
Tabel 2. Aktivitas jenis sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada saat *end of irradiation* (EOI) hasil iradiasi sebanyak 5 - 10 mg bahan sasaran iterbium oksida di RSG - G.A. Siwabessy pada fluks neutron $1,8 \times 10^{14} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$ dengan pengayaan isotop ^{174}Yb 98,4%.

No	Lama iradiasi (hari)	Berat sasaran Yb_2O_3 (mg)	Aktivitas (mCi)	Konsentrasi Radioaktif (mCi/mL)	Aktivitas Jenis (mCi/mg Yb)
1	3	5	1065	213	242,6
2	3	5	761	152,2	173,12
3	3	5	1125	225	256,26
4	3	5	1260	252	287,02
5	3	5	1070	214	243,74
6	4	5	1280	256	291,57
7	4	5	876	175,2	199,55
8	4	5	1350	270	307,52
9	4	10	3761,35	752,27	428,40
10	5	10	4216,25	843,25	480,21

Berdasarkan hasil iradiasi pada Tabel 2 terlihat bahwa bahan sasaran yang memiliki berat dan waktu iradiasi yang sama, seperti hasil iradiasi nomor 1 – 5 dan nomor 6 – 8 diperoleh aktivitas jenis yang cukup berbeda. Hal ini dapat disebabkan oleh akumulasi berbagai faktor seperti perbedaan posisi target di dalam kapsul iradiasi, perbedaan fluks neutron karena perbedaan posisi iradiasi target di teras reaktor, dan hilangnya radioaktivitas pada saat mengeluarkan target hasil iradiasi dari ampul kuarsa dan selama proses pelarutan.

Hasil iradiasi sebanyak 5 - 10 mg bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% menghasilkan aktivitas jenis dan konsentrasi radioaktif pada saat *end of irradiation* (EOI) masing-masing sebesar 173,12 – 480,21 mCi/mg Yb dan 152,2 – 843,25 mCi/mL. Aktivitas jenis sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang diperoleh lebih tinggi 10 sampai 26 kali dibanding menggunakan bahan sasaran iterbium oksida alam yang diiradiasi pada fluks

neutron sekitar 10^{13} n.cm⁻².det⁻¹. Aktivitas jenis yang diperoleh sangat memadai dalam pembuatan radiofarmaka untuk terapi kanker, radiosinovektomi dan paliatif.



Gambar 7. Kestabilan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4%.

Sediaan radioisotop yang akan digunakan dalam pembuatan suatu radiofarmaka harus memiliki kestabilan yang cukup tinggi, baik secara fisika maupun kimia. Hasil pengamatan kestabilan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ selama penyimpanan diperlihatkan pada Gambar 7. Stabilitas sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ secara kimia diamati berdasarkan hasil pemeriksaan kemurnian radiokimianya setiap hari selama satu bulan pada temperatur kamar. Pada Gambar 7 terlihat bahwa sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) sangat stabil selama satu bulan penyimpanan. Setelah satu bulan, sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ memiliki kemurnian radiokimia masih tinggi, yaitu sebesar $99,24 \pm 0,48\%$. Sedangkan stabilitas sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ secara fisika ditentukan berdasarkan pengamatan visual setiap hari selama satu bulan penyimpanan. Sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ masih terlihat jernih (tidak mengandung partikel) dan tidak berwarna. Secara visual, sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya) memiliki kestabilan yang lebih tinggi dibanding sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb alam, seperti terlihat pada Tabel 1. Penyimpanan selama lebih dari 10 hari, sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb alam terlihat sudah berubah menjadi berwarna kuning. Dengan mengubah metode dalam pelarutan bahan sasaran Yb_2O_3 pada proses pembuatan sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (diperkaya), dapat meningkatkan kestabilan visual sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan. Di samping itu, sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ juga memiliki tingkat keasaman (pH) yang stabil selama 30 hari penyimpanan.

KESIMPULAN

Pembuatan radioisotop ^{175}Yb hasil iradiasi bahan sasaran ^{174}Yb diperkaya 98,4% yang diiradiasi di RSG-G.A Siwabessy dengan fluks neutron sekitar $1,8 \times 10^{14}$ n.cm⁻².det⁻¹ memiliki karakteristik sediaan radioisotop dalam bentuk kimia $^{175}\text{YbCl}_3$ dan berupa larutan jernih. Sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ memiliki pH 2, tidak bermuatan, kemurnian radionuklida sebesar 100%, kemurnian radiokimia sebesar $99,66 \pm 0,22\%$ dan aktivitas jenis pada saat *end of irradiation* (EOI) sebesar 173,12 – 480,21 mCi/mg Yb. Uji stabilitas menunjukkan bahwa sediaan radioisotop tersebut masih stabil sampai satu bulan dengan kemurnian radiokimia sebesar $99,24 \pm 0,48\%$. Sediaan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran iterbium oksida dengan pengayaan isotop ^{174}Yb sebesar 98,4% memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi syarat untuk terapi kanker, radiosinovektomi dan paliatif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bpk. Hotman Lubis dan Bpk. Abidin dari PRR-BATAN yang telah membantu dalam persiapan iradiasi bahan sasaran di RSG-G.A.Siwabessy–Serpong sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. M. VENKATESH, S. CHAKRABORTY, Production of Therapeutic Radionuclides in Medium Flux Research Reactors, "Trends in Radiopharmaceuticals", Proceedings of International Symposium, International Atomic Energy Agency, Vienna (14 -18 November 2005) 285-299
2. M.R.A. PILLAI, S. CHAKRABORTY, T. DAS, M. VENKATESH, N. RAMAMOORTHY, J. Appl. Radiat. Isot., 59 (2003) 109-118
3. P.R. UNNI, K. KOTHARI, M.R.A. PILLAI, Therapeutic Applications of Radiopharmaceuticals, IAEA-TECDOC-1228, International Atomic Energy Agency, Vienna (2001) 90-98
4. B.K. DAS, Biomed Imaging Interv J., 3 (4) (2007) e45
5. P. SCHNEIDER, J. FARAHATI, C. REINERS, J. Nucl. Med., 46 (1) (2005) 48S-54S.
6. W.U. KAMPEN, W. BRENNER, N. CZECH, E. HENZE, Intraarticular application of unsealed beta-emitting radionuclides in the treatment course of inflammatory joint diseases. [Online]. Diakses 23 November 2004. Available from: <http://www.bentham.org/sample-issues/cmcaiaa1-1/Kampen/kampen-ms.htm>.
7. F. MELICHAR, M. KROPACEK, J. SRANK, M. BERAN, M. MIRZAJEVOVA, J. ZIMOVA, K.E. HENKE, M. FORSTEROVA, J. Radioanal. Nucl. Chem., 280 (2) (2009) 353-358
8. S.C. SRIVASTAVA, Indian J. Nucl. Med., 19 (3) (2004) 89-97
9. R.M. CUOTO, A.A. SOUZA, R. HERRERIAS, E. MURAMOTO, E.B. ARAUJO, J. MEGATTI, M.F. BARBOZA, P.E. ASSI, "Hydroxyapatite Labeled with Y-90 or Lu-177 for Radiosynovectomy", 2007 International Nuclear Atlantic Conference, Santos SP, Brazil, (September 30 - October 5, 2007)
10. S. CHATTOPADHYAY, K.V. VIMALNATH, S. SAHA, A. KORDE, H.D. SARMA, S. PAL, M.K. DAS, J. Appl. Radiat. Isot., 66 (2008) 334-339
11. S. CHAKRABORTY, T. DAS, S. BANERJEE, S. SUBRAMANIAN, H.D. SARMA, M. VENKATESH, J. Nucl. Med. Biol., 33 (2006) 585-591
12. S. CHAKRABORTY, P.R. UNNI, M. VENKATESH, M.R.A. PILLAI, J. Appl. Radiat. Isot., 57 (2002) 295-301
13. B. MATHEW, S. CHAKRABORTY, T. DAS, H.D. SHARMA, S. BANERJEE, et al., J. Appl. Radiat. Isot., 60 (2004) 635-642
14. L. SAFARZADEH, M.G. MARAGHEH, A. AVARI, S.M.R. AGHAMIRI, S.S. ARANI, et al., Iranian J. Pharm. Sci., 8 (2) (2012) 135-141
15. H. UUSIJARVI, P. BERNHARDT, F. ROSCH, H.R. MAECKE, E.F. ARONSSON, J. Nucl. Med., 47 (2006) 807-814
16. A. AZIZ, Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia, 6 (1) (2005) 25-47
17. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Farmakope indonesia. Ed.4., Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1995)
18. MURR Isotope information sheet. [Online]. Diakses 4 Juli 2012. Available from: <http://www.missouri.edu/images/ho-166>.
19. Lu-177 Trichloride – GMP produced. [Online]. Diakses 4 Juli 2012. Available from: http://www.idb-holland.com/products/6/14_lu-177_trichloride_gmp-produced.html.
20. International Atomic Energy Agency. Manual for Reactor Produced Radioisotopes, IAEA-TECDOC-1340, Vienna (2003) 189 – 191